

K
PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/42, 31/275		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/34600
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. September 1997 (25.09.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01167		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 7. März 1997 (07.03.97)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 196 10 955.8 20. März 1996 (20.03.96) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTLETT, Robert [US/DE]; Schmittweg 23, D-64291 Darmstadt (DE). THEN, Johann [DE/DE]; Bechtenwaldstrasse 70, D-65931 Frankfurt (DE).			
Best Available Copy			

(54) Title: PREPARATION CONTAINING A COMBINATION OF 5-METHYLOXAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID-(4-TRIFLUOROMETHYL)-ANILIDE AND N-(4-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)2-CYANO-3-HYDROXYCROTONIC ACID AMIDE

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARAT,
(4-TRIFLUORMETHYL)-ANILID
HYDROXYCROTONSÄUREAMID ENTHALTEND UND 5-METHYLOXAZOL-4-CARBONSÄURE-N-(4-TRIFLUORMETHYLPHENYL)-2-CYAN-3-

(57) Abstract

Described is a solid preparation, containing 5-methylisoxazole-4-carboxylic acid-(4-trifluoromethyl)-anilide and N-(4-trifluoromethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonic acid amide, which is suitable for use in the treatment of immunological conditions.

(57) Zusammenfassung

Eine feste Zubereitung, enthaltend 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid und N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-croton-säureamid eignet sich zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasiliens	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

Kombinationspräparat, enthaltend 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid und N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid

Aus der Europäischen Patentanmeldung, Veröffentlichungsnummer 0 013 376, ist bekannt, daß 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid (Verbindung 1) antirheumatisch, antiphlogistisch, antipyretisch und analgetisch wirksam ist und gegen multiple Sklerose eingesetzt werden kann. Arzneimittel, enthaltend den Wirkstoff 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid werden in Dosen von 25 mg bis 150 mg oral appliziert.

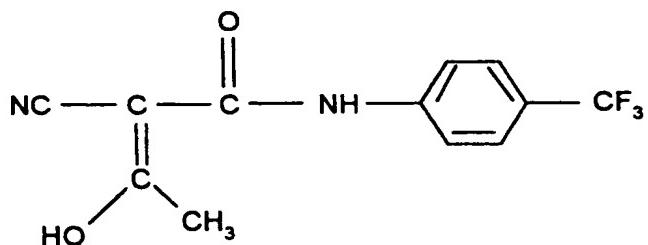
In der Europäischen Patentanmeldung, Veröffentlichungsnummer 0 217 206, wird beschrieben, daß N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid (Verbindung 2) immunmodulierende Eigenschaften hat und sich zur Behandlung von chronischer Graft-versus-Host-Krankheit und Autoimmunerkrankungen, insbesondere systemischem Lupus erythematoses, eignet. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine Verbindung 1 oder 2 in einer Dosis von 10 bis 200 mg, bevorzugt jedoch 50 bis 100 mg, bei Injektionslösung in Ampullenform (intravenös), insbesondere auf Basis der Verbindung 2 oder eines Salzes davon, 1 bis 30 mg, vorzugsweise 5 bis 10 mg und bei rektaler Verabreichung 50 bis 300 mg, vorzugsweise 100 bis 200 mg können appliziert werden. Jedoch zeigt die orale Applikation von 5 mg/kg oder 10 mg/kg von der Verbindung 1 oder 2 jeweils alleine keine signifikante Wirkung.

Es wurde gefunden, daß ein Kombinationspräparat, enthaltend die Verbindungen 1 und 2, überraschend günstige immunsuppressive Effekte aufweist. Der Zusatz geringer Mengen von Verbindung 2 zur

Hauptwirkkomponente Verbindung 1, führt zu einer deutlichen Wirkungssteigerung des Kombinationspräparats. Aufgrund des Ausmaßes dieses Effekts läßt sich die Anwendung dieser Kombination auf Bereiche ausdehnen, die einer immunsuppressiven Therapie durch die Einzelkomponenten bislang verschlossen war. Ferner führt die Dosisreduzierung ohne verringerte Wirksamkeit zur erhöhten Sicherheit bei der Anwendung. Gleichzeitig ist davon auszugehen, daß die Therapiekosten über eine Dosiserniedrigung bei gleichbleibender Wirksamkeit in nennenswertem Umfang gesenkt werden können.

Die Erfindung betrifft daher eine feste Zubereitung, enthaltend die Komponente 1) 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid, die Komponente 2) N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycroton-säureamid und/oder ein physiologisch verträgliches Salz von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid und/oder eine stereoisomere Form von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycroton-säureamid und 3) einen pharmazeutischen Träger, die dadurch gekennzeichnet ist, daß der Gehalt der Komponente 1 von 2 bis 20 mg beträgt und der Gehalt der Komponente 2) von 0,3 % bis 50 % der Komponente 1) beträgt.

Die Verbindungen 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid und N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen (EP 0 529 500). In der Zubereitung gemäß der vorliegenden Erfindung wird N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid mit folgender Strukturformel



als solches eingesetzt und/oder ein physiologisch verträgliches Salz von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid und/oder eine stereoisomere Form von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycroton-säureamid.

Geeignete physiologisch verträgliche Salze von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid sind beispielsweise Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, einschließlich solcher von physiologisch verträglichen organischen Ammoniumbasen.

Die erfindungsgemäße feste Zubereitung eignet sich beispielsweise zur Behandlung von

- akuten immunologischen Ereignissen wie Sepsis, Allergie, Graft-versus-Host- und Host-versus-Graft-Reaktionen
- Autoimmunerkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, multipler Sklerose
- Psoriasis, atopischer Dermatitis, Asthma, Urtikaria, Rhinitis, Uveitis
- Typ II-Diabetes
- Leberfibrose, zystischer Fibrose, Kolitis
- Krebserkrankungen wie Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs.

Die erfindungsgemäße feste Zubereitung kann auch Kombinationspackungen oder Kompositionen umfassen, in denen die Bestandteile nebeneinandergestellt sind und deshalb gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft an ein und denselben menschlichen oder tierischen Körper angewendet werden können.
Erfindungsgemäß können die Komponenten 1 und 2 auch in nebeneinanderliegenden, getrennten Arzneiformen vorliegen, insbesondere dann, wenn die Arzneiformen von den räumlichen Abmessungen her eine

Applikation erschweren. Dies gilt besonders für die oralen Formen, da häufig bei älteren Patienten eine Abneigung gegen große Tabletten oder Kapseln vorherrscht. Zwingend ist, daß die getrennt, nebeneinander vorliegenden Arzneiformen zur zeitlich gemeinsamen Einnahme hergerichtet sind. Dabei können auch unterschiedliche Formen, z.B. Tablette und Kapsel, nebeneinander vorliegen.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Kombination der Verbindungen 1 und 2 zur Herstellung eines Arzneimittels mit überadditiver Steigerung der immunsuppressiven Wirkung.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Verbindungen 1 und 2 und einen pharmazeutischen Träger zu einer pharmazeutischen Darreichungsform verarbeitet.

Die erfindungsgemäße feste Zubereitung kann als Dosiereinheit in Form von Arzneiformen wie Kapseln (einschließlich Mikrokapseln), Tabletten (einschließlich Dragees und Pillen) oder Zäpfchen vorliegen, wobei bei Verwendung von Kapseln das Kapselmaterial die Funktion des Trägers wahrnehmen und der Inhalt z.B. als Pulver, Gel, Emulsion, Dispersion oder Lösung vorliegen kann. Besonders vorteilhaft und einfach ist es jedoch, orale (perorale) Formulierungen mit den beiden Verbindungen 1 und 2 herzustellen, die die berechneten Mengen der Wirkstoffe zusammen mit jedem gewünschten pharmazeutischen Träger enthalten. Auch eine entsprechende Formulierung (Zäpfchen) für die rektale Therapie kann angewandt werden. Ebenso ist die transdermale Applikation in Form von Salben, Cremes oder orale Applikation von Lösungen, die die erfindungsgemäße Zubereitung enthalten, möglich.

Salben, Pasten, Cremes und Puder können neben den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine,

Stärke, Tragacanth, Zellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Talkum, Zinkoxid, Milchzucker, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Kalziumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe.

Die Tabletten, Pillen oder Granulatkörper können nach üblichen Verfahren wie Preß-, Tauch- oder Wirbelbettverfahren oder Kesseldragierung hergestellt werden und enthalten Trägermittel und andere übliche Hilfsstoffe wie Gelatine, Agarose, Stärke (z.B. Kartoffel-, Mais- oder Weizenstärke), Cellulose wie Ethylcellulose, Siliziumdioxid, verschiedene Zucker wie Milchzucker, Magnesiumcarbonat und/oder Kalziumphosphate. Die Dragierlösung besteht gewöhnlich aus Zucker und/oder Stärkesirup und enthält meistens noch Gelatine, Gummi arabicum, Polyvinylpyrrolidon, synthetische Zelluloseester, oberflächenaktive Substanzen, Weichmacher, Pigmente und ähnliche Zusätze entsprechend dem Stand der Technik. Zur Herstellung der Zubereitungen kann jedes übliche Fließregulierungs-, Schmier- oder Gleitmittel wie Magnesiumstearat und Trennmittel verwendet werden.

Bevorzugt haben die Zubereitungen die Form von Mantel-/Kern-Tabletten oder Mehrschichttabletten, wobei sich die Verbindung 2 im Mantel oder im Kern oder in einer Schicht befindet, während sich die Verbindung 1 im Kern oder im Mantel oder in einer anderen Schicht befindet. Die Verbindungen 1 und 2 können auch in retardierter Form vorliegen oder an Retardierungsmaterial adsorbiert oder im Retardierungsmaterial (z.B. solches auf Cellulose- oder Polystyrolharzbasis, z.B. Hydroxyethylcellulose) eingeschlossen sein. Eine verzögerte Freisetzung der Wirkstoffe kann auch erreicht werden, indem die betreffende Schicht oder das Kompartiment mit üblichen magensaftunlöslichen Überzügen versehen wird.

Die anzuwendende Dosierung ist selbstverständlich abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem zu behandelnden Lebewesen (d.h. Mensch oder Tier), Alter, Gewicht, allgemeiner Gesundheitszustand, dem Schweregrad der Symptome,

der zu behandelnden Erkrankung, eventuellen Begleiterkrankungen, (falls vorhanden) der Art der begleitenden Behandlung mit anderen Arzneimitteln, oder der Häufigkeit der Behandlung. Die Dosierungen werden im allgemeinen mehrfach pro Tag und vorzugsweise einmal bis dreimal pro Tag verabreicht. Die verwendeten Mengen an Einzelwirkstoff orientieren sich hierbei an der empfohlenen Tagesdosis des jeweiligen Einzelwirkstoffs und sollen im allgemeinen im Kombinationspräparat von 10 % bis 100 % der empfohlenen Tagesdosis liegen, bevorzugt von 20 % bis 80 %, insbesondere bei 50 %. Die geeignete Therapie mit den erfindungsgemäßen Kombinationen besteht somit z.B. in der Verabreichung von einer, zwei oder 3 Einzeldosierungen der Zubereitung bestehend aus

- 1) 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid in einer Menge von 2 bis 20 mg, 2 bis 19,9 mg, 4,5 bis 19,5 mg, 4,85 bis 19 mg, 5 bis 18 mg, 5 bis 15 mg, 5 bis 10 mg, 5 bis 9,9 mg, 5 bis 9,7 mg oder 5 bis 9,0 mg und
- 2) N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid in einer Menge von 0,3 % bis 50 %, bevorzugt von 0,5 % bis 20 %, insbesondere von 0,8 % bis 15 %, insbesondere bevorzugt von 1 % bis 10 %, ganz besonders bevorzugt von 1 % bis 5 %; jeweils bezogen auf den Gehalt von 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid, und
- 3) einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

Die Prozentangaben (%) der Verbindungen 1 und 2 beziehen sich jeweils auf Gewichtsprozente.

Die Menge der Wirkkomponenten hängt naturgemäß von der Zahl der Einzeldosierungen und auch von der zu behandelnden Krankheit ab. Die Einzeldosierung kann auch aus mehreren, gleichzeitig verabreichten Dosiereinheiten bestehen.

Beispiel 1**Pharmakologische Prüfungen****Adjuvans induzierte Arthritis, Modifikation nach Perper****(Proc. Soc. exp. Biol. Med. 137, 506 (1971))**

Als Versuchstiere dienen männliche Ratten eines Lewis-Stammes (Moellegard, Dänemark) mit einem Körpergewicht von 160 bis 210 g. Die Tiere erhalten am 1. Tag eine subkutane Injektion in die Schwanzwurzel mit kompletten Freund'schen Adjuvans enthaltend eine *Mycobacterium butyricum* Suspension in schweren Paraffin Öl (Difco; 6 mg/kg in Paraffin Öl; Merck). Die Verbindungen 1 und 2 werden in Carboxymethylcellulose (1 % in Wasser) suspendiert und oral verabreicht. Die Verbindungen werden einmal täglich vom 1. bis zum 12. Versuchstag appliziert; dann erfolgt die Bestimmung des Pfotenvolumens und Arthritis-Index am 18. Tag.

Die Schwere der Erkrankung wird durch Messung des Pfotenvolumens beider Hinterpfoten bestimmt. Die Messung erfolgt durch die Wasserverdrängungsmethode mit einem Plethysmometer 2060 (Rhema-Labortechnik, Hofheim, Deutschland). Ferner erfolgt die Bestimmung des Arthritis Index am 18. Tag nach Injektion.

Bestimmung des Arthritis Index:

- | | |
|-----------------|---|
| 1. Ohren | 0,5 Punkte für jedes Ohr an dem eine Rötung auftritt und Knoten gebildet werden |
| 2. Nase | 1 Punkt für Bindegewebsschwellung |
| 3. Schwanz | 1 Punkt für das Auftauchen von Knoten |
| 4. Vorderpfoten | 0,5 Punkte für jede Pfote an der wenigsten eine Entzündung an einem Gelenk auftritt |

- 5. Hinterpfoten**
- 1 Punkt für leichte Entzündung (Schwellung)**
 - 2 Punkte für eine mittelstarke Entzündung**
 - 3 Punkte für eine massive Entzündungsreaktion**

Tiere einer Kontrollgruppe erhalten nur das Lösungsmittel (1 % Carboxymethylcellulose in Wasser). Pro Dosierung und in der Kontrollgruppe werden jeweils 6 Tiere verwendet. Als Wirkungskriterium dient die Herabsetzung der Pfotenvolumenzunahme und die Abnahme des Arthritis Index gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse. Die Gesamtmenge der Verbindungen 1 und 2 ist bei den verschiedenen Experimenten jeweils konstant.

Tabelle 1

Verbindung 1 (mg/kg Ratte)	Verbindung 2 (mg/kg Ratte)	Abnahme des Pfotenvolumens (%)	Abnahme des Arthritis Index (%)
--------------------------------------	--------------------------------------	--	---

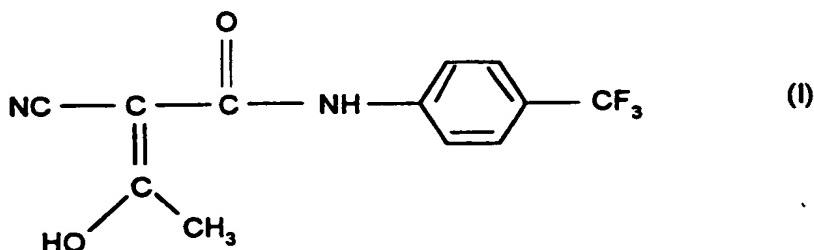
10	0	74	58
9,9	0,1	93	66
9,7	0,3	94	71
9,0	1,0	95	66

5	0	10 % Zunahme	12 % Zunahme
4,85	0,15	10	5
4,5	0,5	46	35

Durch zunehmende Mengen der Verbindung 2 wird sowohl bei 5 mg/kg Lebendgewicht der Ratte als auch bei 10 mg/kg die Wirkung der erfindungsgemäßen Zubereitung deutlich gesteigert. Daher führen geringe zusätzliche Mengen von Verbindung 2 zu einer deutlichen Wirkungssteigerung der erfindungsgemäßen Zubereitung.

Patentansprüche

1. **Feste Zubereitung, enthaltend**
die Komponente 1) 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluor-methyl)-anilid,
die Komponente 2) die Verbindung der Formel I



- und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, und**
- 3) einen pharmazeutisch verträglichen Träger,**
dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Komponente 1 von 2 bis 20 mg beträgt und der Gehalt der Komponente 2) von 0,3 % bis 50 % der Komponente 1) beträgt.
 2. **Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Komponente 2) von 0,5 % bis 20 % der Komponente 1) beträgt.**
 3. **Zubereitung gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Komponente 2) von 0,8 bis 15 % der Komponente 1) beträgt.**
 4. **Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Komponente 2) von 1 % bis 10 % der Komponente 1 beträgt.**

5. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Komponente 2) von 1 % bis 5 % der Komponente 1 beträgt.
6. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es die Komponenten 1 und 2 in einer Darreichungsform zur rektalen oder oralen Applikation enthält.
7. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten 1 und 2 in gleichartigen, getrennten Darreichungsformen zur zeitlich gemeinsamen Verabreichung vorliegen.
8. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten 1 und 2 in getrennten, unterschiedlichen Darreichungsformen zur zeitlich gemeinsamen Verabreichung vorliegen.
9. Verwendung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen.
10. Verwendung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von akuten immunologischen Ereignissen wie Sepsis, Allergie, Graft-versus-Host-Reaktionen oder Host-versus-Graft-Reaktionen oder Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, systemischem Lupus erythematoses oder multipler Sklerose oder Psoriasis, atopischer Dermatitis, Asthma, Urtikaria, Rhinitis, Uveitis, Typ II-Diabetes, zystischer Fibrose, Kolitis, Leberfibrose oder Krebserkrankungen wie Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs.

11. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-Methyl-isoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid, die Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und einen pharmazeutischen Träger zu einer pharmazeutischen Darreichungsform verarbeitet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

II. ...national Application No

PCT/EP 97/01167

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K31/42 A61K31/275

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 217 206 A (HOECHST AG) 8 April 1987 cited in the application see abstract see page 10, paragraph 2 see claims 1-9 ---	1-11
Y	EP 0 665 013 A (HOECHST AG) 2 August 1995 see page 4, line 13 - line 46 ---	1-11
Y	DE 41 27 737 A (HOECHST AG) 25 February 1993 see abstract see column 3, line 4 - line 48; claims 1-8 ---	1-11
Y	WO 91 17748 A (HOECHST AG) 28 November 1991 see page 1 - page 7 see page 14, paragraph 3 -----	1-11

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 May 1997

Date of mailing of the international search report

05.06.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (- 31-70) 340-3016

Authorized officer

Tzschoppe, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/01167

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 217206 A	08-04-87	DE 3534440 A AT 122033 T AU 588629 B AU 6316786 A CA 1275251 A DE 3650315 D DE 3689252 D EP 0559238 A IE 61232 B JP 7165694 A JP 2514190 B JP 62072614 A JP 5208908 A JP 7029918 B US 5459163 A US 5268382 A US 4965276 A	02-04-87 15-05-95 21-09-89 02-04-87 16-10-90 08-06-95 09-12-93 08-09-93 19-10-94 27-06-95 10-07-96 03-04-87 20-08-93 05-04-95 17-10-95 07-12-93 23-10-90
EP 665013 A	02-08-95	US 5519042 A AU 1015095 A CA 2140106 A JP 7277976 A	21-05-96 20-07-95 14-07-95 24-10-95
DE 4127737 A	25-02-93	AT 113835 T AU 654031 B AU 2124792 A CA 2076555 A CZ 281353 B DE 59200773 D EP 0529500 A ES 2065738 T HU 64845 A IL 102886 A JP 5208909 A SK 258292 A RU 2067862 C	15-11-94 20-10-94 25-02-93 23-02-93 11-09-96 15-12-94 03-03-93 16-02-95 28-03-94 19-01-96 20-08-93 13-09-95 20-10-96
WO 9117748 A	28-11-91	AU 662465 B AU 5799294 A AU 649421 B	31-08-95 07-07-94 26-05-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/01167

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9117748 A		CA 2083179 A	19-11-91
		CN 1056684 A	04-12-91
		EP 0527736 A	24-02-93
		FI 951697 A	10-04-95
		HR 940696 A	28-02-97
		HU 64314 A	28-12-93
		IL 98163 A	31-01-96
		LT 715 A,B	31-01-95
		LV 10575 B	20-04-96
		NO 180118 B	11-11-96
		NZ 238165 A	26-08-94
		US 5532259 A	02-07-96
		US 5494911 A	27-02-96

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01167

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/42 A61K31/275

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 217 206 A (HOECHST AG) 8.April 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Seite 10, Absatz 2 siehe Ansprüche 1-9 ---	1-11
Y	EP 0 665 013 A (HOECHST AG) 2.August 1995 siehe Seite 4, Zeile 13 - Zeile 46 ---	1-11
Y	DE 41 27 737 A (HOECHST AG) 25.Februar 1993 siehe Zusammenfassung siehe Spalte 3, Zeile 4 - Zeile 48; Ansprüche 1-8 ---	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9.Mai 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05.06.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tzschoppe, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inn. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01167

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 91 17748 A (HOECHST AG) 28.November 1991 siehe Seite 1 - Seite 7 siehe Seite 14, Absatz 3 -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01167

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 217206 A	08-04-87	DE 3534440 A		02-04-87
		AT 122033 T		15-05-95
		AU 588629 B		21-09-89
		AU 6316786 A		02-04-87
		CA 1275251 A		16-10-90
		DE 3650315 D		08-06-95
		DE 3689252 D		09-12-93
		EP 0559238 A		08-09-93
		IE 61232 B		19-10-94
		JP 7165694 A		27-06-95
		JP 2514190 B		10-07-96
		JP 62072614 A		03-04-87
		JP 5208908 A		20-08-93
		JP 7029918 B		05-04-95
		US 5459163 A		17-10-95
		US 5268382 A		07-12-93
		US 4965276 A		23-10-90
-----	-----	-----	-----	-----
EP 665013 A	02-08-95	US 5519042 A		21-05-96
		AU 1015095 A		20-07-95
		CA 2140106 A		14-07-95
		JP 7277976 A		24-10-95
-----	-----	-----	-----	-----
DE 4127737 A	25-02-93	AT 113835 T		15-11-94
		AU 654031 B		20-10-94
		AU 2124792 A		25-02-93
		CA 2076555 A		23-02-93
		CZ 281353 B		11-09-96
		DE 59200773 D		15-12-94
		EP 0529500 A		03-03-93
		ES 2065738 T		16-02-95
		HU 64845 A		28-03-94
		IL 102886 A		19-01-96
		JP 5208909 A		20-08-93
		SK 258292 A		13-09-95
		RU 2067862 C		20-10-96
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9117748 A	28-11-91	AU 662465 B		31-08-95
		AU 5799294 A		07-07-94
		AU 649421 B		26-05-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01167

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9117748 A		CA 2083179 A	19-11-91
		CN 1056684 A	04-12-91
		EP 0527736 A	24-02-93
		FI 951697 A	10-04-95
		HR 940696 A	28-02-97
		HU 64314 A	28-12-93
		IL 98163 A	31-01-96
		LT 715 A,B	31-01-95
		LV 10575 B	20-04-96
		NO 180118 B	11-11-96
		NZ 238165 A	26-08-94
		US 5532259 A	02-07-96
		US 5494911 A	27-02-96

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)